

HIPOTIROIDISMO Y BOCIO

E Mayayo Dehesa

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio.

Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:1:150-65

HIPOTIROIDISMO

Concepto y clasificación

El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo. Puede ser congénito o adquirido¹. La clasificación se puede observar en la [tabla 1](#).

Hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo congénito primario

Etiopatogenia

El hipotiroidismo congénito primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del recién nacido. Los programas de cribado neonatal han puesto de manifiesto una incidencia de un caso por cada 3000-3500 recién nacidos. Alrededor del 90% de los casos son hipotiroidismos permanentes y el resto transitorios.

- **Hipotiroidismo congénito primario permanente:** puede estar causado por disgenesias tiroideas o por dishormonogénesis:

- **Disgenesias tiroideas (DT):** son alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea, constituyen la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente (80-90%) y afectan con más frecuencia al sexo femenino. Se dividen en: agenesias o atiroseis, cuando no se detecta glándula tiroidea; hipoplasia, cuando el tiroidea es de tamaño pequeño y se localiza en su lugar anatómico normal; y ectopia, cuando la glándula tiroidea, generalmente hipoplásica, está desplazada de su sitio normal, siendo la localización sublingual la más frecuente. La hemigenesia de la glándula es una anomalía en el desarrollo que no causa síntomas clínicos.

La etiopatogenia es multifactorial, pero en la mayoría de los casos el origen es desconocido.

- a) Factores genéticos: el HC por DT es principalmente de origen esporádico, aunque existen cada vez más evidencias de la existencia de factores genéticos implicados. Se está realizando una intensa investigación sobre el papel que puedan desempeñar los factores de transcripción ti-

Tabla 1. Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo congénito.

| HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC): | |
|--|--|
| I. HC primario: a) Permanente: <ul style="list-style-type: none"> • Disgenesias tiroideas: agenesia, hipoplasia, ectopia: <ul style="list-style-type: none"> – Esporádicas – Genéticas (excepcionales): genes: TSH-R, TTF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1, Pax8 • Dishormonogénesis: hereditarias (AR): <ul style="list-style-type: none"> – Insensibilidad a la TSH: genes: TSH-R, prot. Gsα (PHP Ia) (PHP Ib) – Defectos captación-transporte de yodo: gen NIS/S2C5A5 – Defectos organificación del yodo: <ul style="list-style-type: none"> - Defectos tiroperoxidasa: gen TPO - Defectos sistema generador H₂O₂: gen DUOX2/THOX 2 – Defectos síntesis de tiroglobulina (Tg): gen Tg. Expresión reducida TTF1 – Síndrome de Pendred: gen PDS/SLC26A4 – Defectos de desyodación: gen DEHAL 1 | <ul style="list-style-type: none"> - PROP1: TSH, GH, PRL, LH, FSH - LHX3: TSH, GH, PRL, LH, FSH - LHX4: TSH, GH, PRL, LH, FSH, ACTH |
| b) Transitorio: <ul style="list-style-type: none"> • Recién nacido prematuro • Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con enfermedad de Graves | |
| III. HC periférico: | |
| a) Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: Gen TR β | |
| b) Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: gen MCT8 | |
| c) Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas: gen SECISBP2 | |
| HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO (HA) | |
| I. HA primario: a) Déficit de yodo | |
| b) Tiroiditis: <ul style="list-style-type: none"> • Aguda • Subaguda o enfermedad de Quervain • Crónica autoinmunitaria; aislada; asociada a otras enfermedades autoinmunitarias (DM1, síndromes poliglandulares) o a síndrome de Down o de Turner • Crónica leñosa de Reidel | |
| c) Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc. | |
| d) Exposición a agentes que deprimen la función tiroidea: alimentos (col, soja, mandioca) o fármacos (antitiroideos, compuestos de yodo, lino, perclorato, tiocianato, etc.) | |
| e) Iatrogénico: cirugía, radioyodo, radioterapia | |
| f) Enfermedades mitocondriales | |
| g) Hemangioma | |
| h) Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía | |
| II. HA central a) Infecciones | |
| b) Tumores (especialmente craneofaringioma) | |

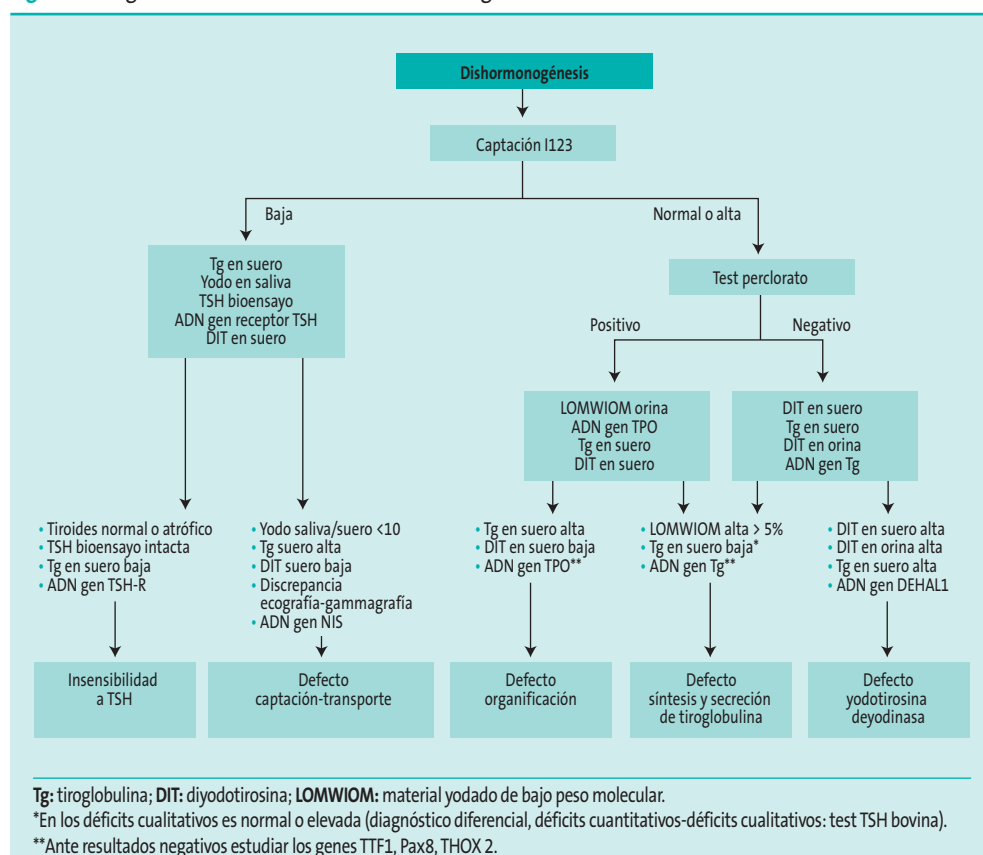
roideos, que son proteínas que se unen al ADN de la región promotora de los genes tiroideos tiroglobulina (Tg), tiroperoxidasa (TPO), transportador de yodo (NIS) y receptor de TSH (TSHR) regulando su transcripción. Están implicados tanto en el desarrollo del tiroides como en la diferenciación final de la célula folicular tiroidea adulta. Los factores hasta ahora identificados con su nomen-

clatura actual son: TITF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1 y PAX8²⁻⁵.

b) Factores ambientales. El déficit de yodo puede producir hipotiroidismo permanente o transitorio. La relación entre el déficit de yodo y el hipotiroidismo es estrecha; la incidencia del hipotiroidismo congénito existente en los diversos países está ligada al aporte de yodo. Con respecto al hipo-

- tiroidismo congénito permanente, cuando la deficiencia de yodo se produce durante la gestación puede dar lugar al denominado cretinismo mixodematoso. Datos gammagráficos han demostrado tiroides *in situ* parcialmente destruidos.
- c) Factores inmunitarios. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna puede producir, mediante el paso transplacentario de anticuerpos durante la gestación, hipotiroidismo congénito.
- **Dishormogénesis:** es un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas. Su expresión clínica es variable y en la mayoría de los casos, el hipotiroidismo es ya detectable al nacer, constituyendo en conjunto el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo congénito. En general, estos trastornos se heredan según un patrón autosómico recesivo (figura 1).

Figura 1. Diagnóstico diferencial de las dishormogénesis.



- a) Defectos de respuesta o insensibilidad a la TSH.
 - b) Defectos de captación y transporte de yodo.
 - c) Defectos de la organificación del yodo: 1) defecto de tiroperoxidasa (TPO); 2) defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y 3) defecto del transporte apical de yodo (pendrina), síndrome de Pendred.
 - d) Defecto de la síntesis de tiroglobulina (Tg).
 - e) Defectos de desyodación.
- **Hipotiroidismo congénito primario transitorio:** en este tipo de hipotiroidismo, que representa el 10% de los hipotiroidismos, la función tiroidea se normaliza en un tiempo variable. Las causas pueden ser iatrogenia, déficit de yodo, alteraciones inmunitarias y alteraciones genéticas.
 - **Iatrogenia:** el exceso de yodo y los fármacos antitiroideos administrados a la madre pueden producir hipotiroidismo congénito transitorio. La utilización de productos yodados en la madre durante la gestación o en el parto pueden producir el llamado “efecto Wolff-Chaikoff”, en el que el exceso de yodo produce inhibición de la yodación de la tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento consiguiente de la TSH. Las fuentes de yodo pueden ser diversas: ingestión materna de yoduro potásico durante el embarazo en el tratamiento del asma bronquial o de la enfermedad de Graves; con más frecuencia, la causa radica en la utilización perinatal de povidona yodada como desinfectante, aplicada en la región perineal en la preparación del parto o en la piel abdominal en las cesáreas, o en la piel o el cordón umbilical del recién nacido. El tratamiento materno con amiodarona es otra posible causa. El tiroides del recién nacido, sobre todo el del recién nacido prematuro, es más sensible al exceso de yodo. Los fármacos antitiroideos, propiltiouracilo, metimazol y carbimazol, administrados a la madre durante la gestación atraviesan fácilmente la placenta y pueden bloquear la función tiroidea fetal⁶⁻⁸.
 - **Déficit de yodo:** es una causa frecuente de hipotiroidismo transitorio, así como de hipertirotrópinemia transitoria. Su prevalencia varía geográficamente, al estar relacionado con el aporte de yodo. Afecta con más frecuencia a los recién nacidos prematuros, ya que la mayoría de ellos son alimentados con fórmulas.
 - **Alteraciones inmunitarias:** existen hipotiroidismos producidos por el paso transplacentario de anticuerpos maternos durante la gestación, como son los anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antimicrosomales) y los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab). La determinación de anticuerpos TBII permanece positiva durante años, tanto en las madres como en los hijos. Los niños tie-

nen la glándula tiroides *in situ* debido a que el paso transplacentario de los anticuerpos bloqueadores se produce a partir de la semana 16 de gestación y dichos anticuerpos no parecen interferir en la embriogénesis temprana. La gammagrafía tiroidea, por el contrario, no logra localizar la glándula tiroides en casos de elevaciones importantes del nivel de anticuerpos, al bloquear estos la captación y la fijación del isótopo radiactivo, simulando falsas agenesias hasta que dichos anticuerpos disminuyen o desaparecen.

- Genético: mutaciones del gen DUOX2/THOX2 pueden causar hipotiroidismo tanto permanente como transitorio⁹.

Hipotiroidismo congénito central (hipotálamo-hipofisario)

Existe una falta de estímulo hipotálamo-hipofisario sobre la glándula tiroides. Frecuencia: 1 por cada 20 000 recién nacidos.

Etiopatogenia

En la **tabla 1** se enumeran las causas del hipotiroidismo central permanente y transitorio.

- **Hipotiroidismo congénito central permanente:** puede estar causado por déficit de TRH, esporádico, o por déficit de TSH, aislado o combinado con otras hormonas adenohipofisarias (panhipopituitarismo). El déficit aislado de TSH es una causa rara de hipotiroidismo. Puede ser esporádico o genético por mutaciones del gen del receptor de TRH (TRH-R) o por mutaciones del gen de la subunidad β de TSH (TSH β). Ambos

se heredan según patrón autosómico recesivo. El gen TSH β esta localizado en el brazo corto del cromosoma 1. Se han descrito seis mutaciones homocigotas, siendo la más frecuente la CLO5Vis114X. La severidad del hipotiroidismo es variable, aun padeciendo la misma mutación. El panhipopituitarismo también puede ser esporádico, por alteraciones del sistema nervioso central (infecciones, radiaciones, traumatismos, tumores, alteraciones cromosómicas) o genético por alteraciones de los genes que codifican los factores de transcripción hipofisarios. En el ser humano se han ido describiendo a lo largo de los últimos años las primeras mutaciones de estos genes POU1F1 (año 1992), PROP1 (año 1998), HEX1 (año 1998), LHX3 (año 2000) y LHX4 (año 2001)^{10,12}.

- **Hipotiroidismo congénito central transitorio:** el prototipo es el producido en los recién nacidos prematuros por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Excepcionalmente, puede producirse también en hijos de madres hipertiroideas por enfermedad de Graves.

Clínica

Los signos y síntomas clínicos dependen de la edad en que los pacientes son diagnosticados y tratados, y de la intensidad del hipotiroidismo. El hipotiroidismo congénito primario tiene poca expresividad clínica en el periodo neonatal y la mayoría de los niños tiene una exploración clínica normal. Además, algunos de los síntomas y signos típicos pueden estar presentes también en niños normales. Por ello, Letarte *et al.*¹³ idearon un índice clínico de hipotiroidismo que da un valor numérico de impacto clínico,

que se puntúa de la siguiente manera: problemas de alimentación, estreñimiento, inactividad, hipotonía, hernia umbilical, macroglosia y piel moteada: 1 punto cada uno; piel seca y fontanela posterior > 5 mm²: 1,5 puntos, respectivamente; facies típica: 3 puntos. Por tanto, la puntuación máxima que se puede obtener es 13 puntos. Se considera patológica y sugestiva de hipotiroidismo la puntuación superior a 4. Más del 90% de los niños normales tiene una puntuación inferior a 2. La facies típica hipotiroidica, que es el signo más relevante cuando está presente, consiste en una facies tosca, con párpados y labios tumefactos; se produce por acúmulo de ácido hialurónico, que altera la composición de la piel, fija el agua y produce el mixedema característico.

En el lactante y en la edad escolar, si no ha sido diagnosticado y tratado, aparece un cuadro clínico que consiste en retraso del crecimiento y del desarrollo físico y mental, dismorfia y alteraciones funcionales. El retraso del crecimiento y el desarrollo físico se manifiesta por talla baja, que se va acentuando, con extremidades cortas, persistiendo las proporciones infantiles, y retraso de la maduración ósea ostensible, con retraso de la dentición. El retraso intelectual es de intensidad variable, desde oligofrenia profunda a trastornos del aprendizaje. Se manifiesta precozmente con somnolencia y retraso de las adquisiciones psicomotoras. La locución empieza tardíamente. Se pueden observar trastornos neurológicos, como paraparesia espástica, hiperreflexia tendinosa, temblor e incoordinación motora e, incluso, crisis convulsivas. Existen pacientes con hipotonía muscular marcada¹⁰.

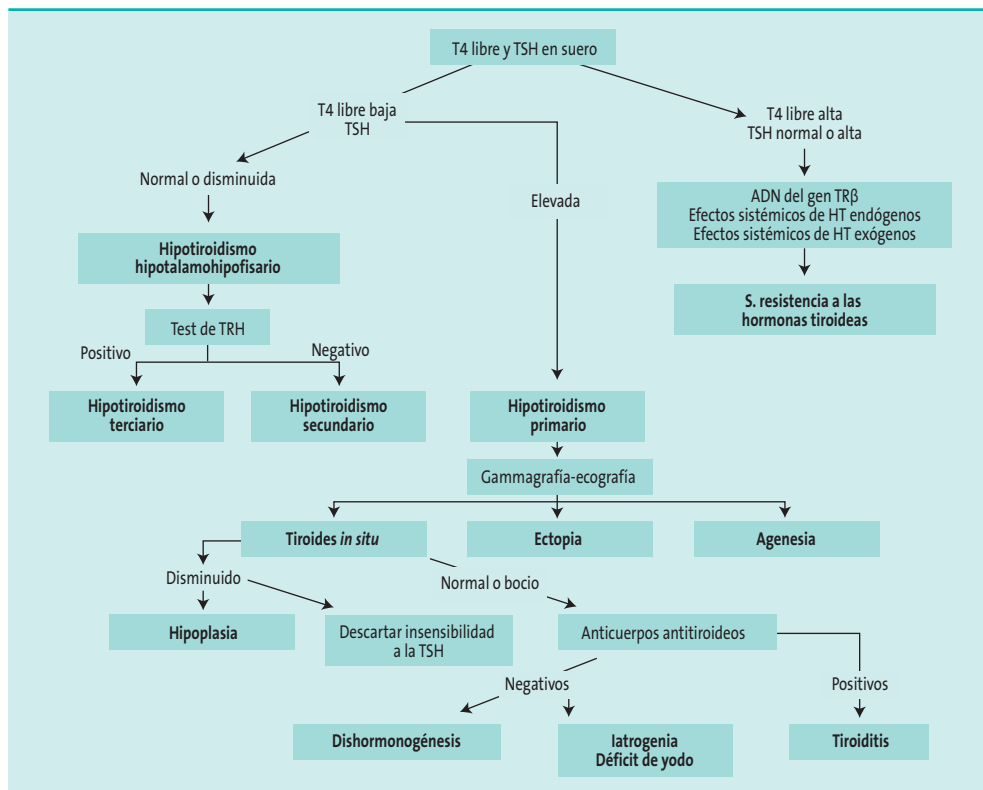
En el examen físico, la inspección general muestra un paciente apático e hipoaactivo.

Además de la facies típica, se pueden encontrar llanto ronco y respiración ruidosa, macrocefalia, cabello seco y espeso, cejas poco pobladas, piel seca, fría y gruesa con aspecto, a veces, de *cutis marmorata*, manos anchas con dedos rechonchos, cifosis dorsal, abdomen prominente y hernia umbilical. La exploración por órganos y sistemas puede mostrar signos que son consecuencia de las alteraciones funcionales propias del déficit de hormonas tiroideas, como bradicardia, dificultad respiratoria y estreñimiento. El bocio es un signo característico que puede estar presente en algunas dishormonogénesis, como en los déficits de captación y de transporte, de organificación y de síntesis de tiroglobulina, y en algunos hipotiroidismos transitorios. Al cuadro descrito se pueden añadir las manifestaciones producidas por su asociación con otras malformaciones congénitas que presentan estos niños con más frecuencia que la población general (3,2%), oscilando en las distintas series entre el 5,4% y el 20,6%. Las más frecuentemente encontradas son las cardíacas. Recientemente, se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones congénitas en el hipotiroidismo transitorio (14,8%) que en los hipotiroidismos permanentes (5,4%), relativas a enfermedades tanto cardíacas (5,7 frente a 1,8%) como no cardíacas (6,8 frente a 2,7%). Estos hechos podrían estar relacionados con la mayor frecuencia de prematuridad y de estrés perinatal en el grupo de hipotiroidismo transitorio¹¹.

Diagnóstico (figuras 2 y 3)

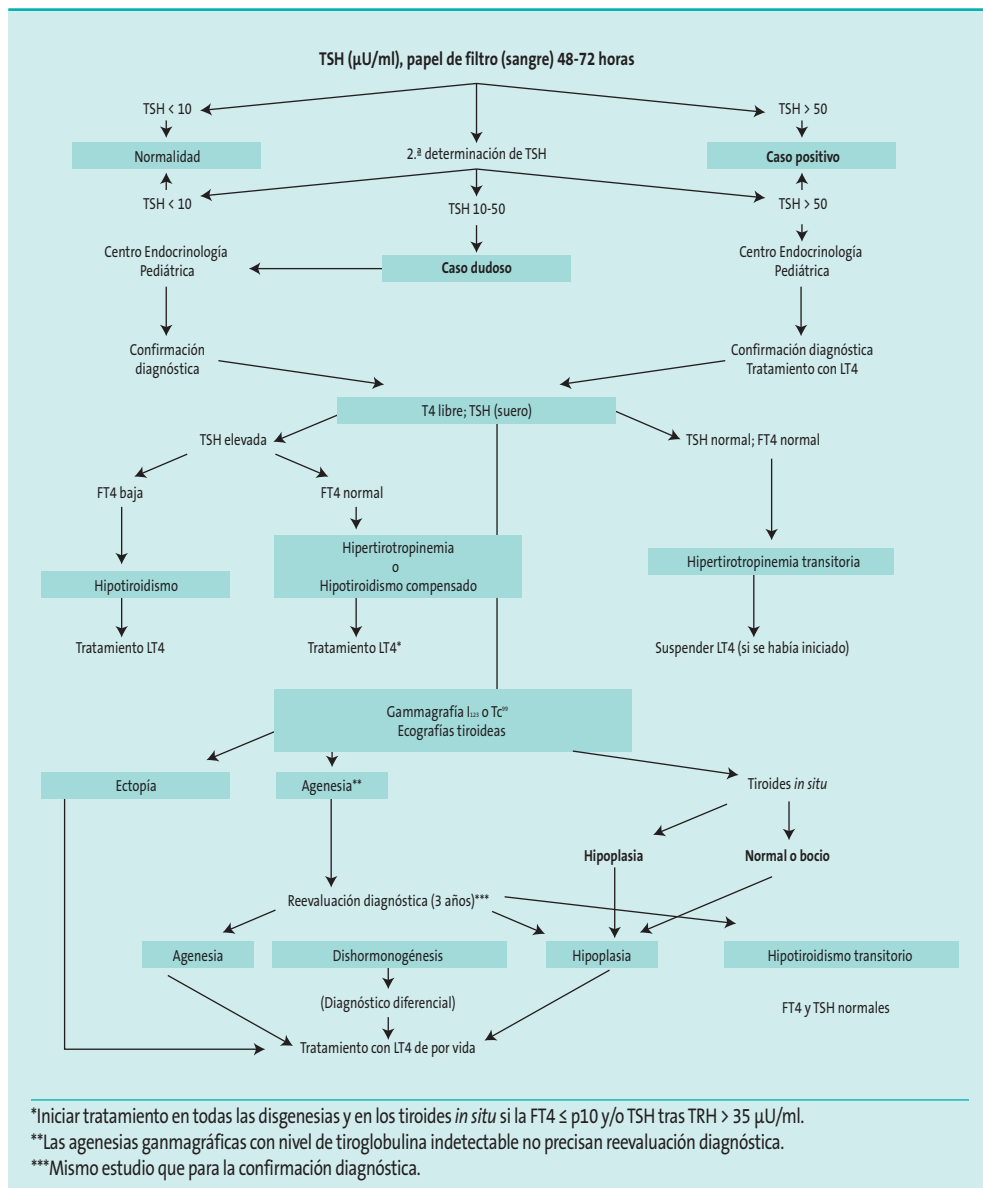
El diagnóstico de hipotiroidismo congénito se basa en el estudio de laboratorio, en las imágenes ecográficas, radioisotópicas y radiológicas. Los exámenes complementarios van encaminados a conseguir dos objetivos:

Figura 2. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo sospechado clínicamente.



- a) Establecer el diagnóstico de hipotiroidismo primario: niveles séricos de T4 libre y TSH. El nivel sérico de T4 libre habitualmente está descendido, aunque existen algunos casos de hipotiroidismo, especialmente el producido por ectopias o por defectos parciales de la síntesis de hormonas tiroideas en que en el periodo neonatal puede ser normal. El nivel de TSH basal está siempre elevado. Aunque la determinación basal es suficiente, en casos de ligeras elevaciones de TSH puede ser útil la realización del test de TRH, que en caso de reserva tiroidea disminuida muestra una respuesta exagerada de TSH ($> 35 \mu\text{U/ml}$).
- b) Esclarecer la etiología: la gammagrafía tiroidea con ^{123}I o ^{99}Tc se utiliza para diagnosticar la existencia o no de glándula tiroidea, así como su tamaño y forma, localizar las ectopias y apreciar la estructura del tiroides. En ocasiones no detecta tejido tiroideo existente (falsas agenesias), lo que se pone de manifiesto por la constatación de niveles detectables de tiroglobulina y por la ecografía. La ecografía tiroidea permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula, aunque en el recién nacido tiene limitaciones técnicas. El nivel sérico de tiroglobulina (Tg) es un marcador de la presen-

Figura 3. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito primario.



cia o ausencia de tejido tiroideo. En las verdaderas agenesias es indetectable; en las ectopias puede ser normal o elevado; en las dishormonogénesis varía en fun-

ción del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a la TSH, disminuido en el defecto cuantitativo de síntesis de Tg, y aumentado en el resto de los defectos. La

medida de los anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) resulta fundamental en el diagnóstico etiológico de algunos casos de hipotiroidismo transitorio. La valoración de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab) permite, si están elevados, el diagnóstico de hipotiroidismos transitorios producidos por esta causa.

DetECCIÓN PRECOZ: cribado neonatal

Determinación primaria de TSH

Se determina el nivel de TSH a partir de sangre total en papel de filtro, seguido de la medida de T4 total cuando la TSH está elevada. La muestra de sangre se obtiene del talón de los recién nacidos a las 48-72 horas en los centros maternos. La muestra debe ser de calidad, para lo que se aconseja limpieza del área con isopropanolol, evitando antisépticos yodados, lanceta apropiada, rellenado adecuado del círculo de papel de filtro, evitar contaminación e interferencias y mantenimiento a temperatura y humedad necesaria. Se aconseja repetir la toma de muestra a las dos semanas en recién nacidos prematuros, en enfermos críticos, en los niños sometidos a cirugía y en los gemelos ante la posibilidad de sufrir elevaciones tardías de la TSH. El nivel de corte de TSH es de 10 $\mu\text{U/ml}$, niveles inferiores se consideran normales, los superiores a 50 $\mu\text{U/ml}$ son positivos y los niveles intermedios de 10-50 $\mu\text{U/ml}$ son probables, por lo que ha de repetirse la determinación.

- **Estudio de confirmación diagnóstica:** en todos los casos en que la TSH es superior a 10 $\mu\text{U/ml}$. Comprende: a) anam-

nesis familiar (enfermedades tiroideas y autoinmunitarias) y personal perinatal (gestación: enfermedades, toma de fármacos, exposición al yodo, edad gestacional, tipo de parto, test de Apgar, ictericia prolongada...); b) índice clínico del hipotiroidismo¹³; c) nivel sérico de T4 libre, TSH y Tg. Si los niveles de T4 libre y TSH son normales, el diagnóstico es de hipertirotropinemia transitoria; si la TSH está elevada y la T4 libre baja el diagnóstico es de hipotiroidismo primario; si la TSH está elevada y la T4 libre es normal, el diagnóstico se corresponde con hipertirotropinemia o hipotiroidismo compensado, en cuyo caso se trata con LT4 si la etiología es una ectopia o en caso de tiroides *in situ* si la T4 libre está por debajo del percentil 10 y/o la respuesta de TSH tras TRH es superior a 35 $\mu\text{U/ml}$; d) gammagrafía (^{123}I o ^{99}Tc) y ecografía tiroidea que permiten el diagnóstico provisional de agenesia, ectopia o de tiroides *in situ*; e) anticuerpos antitiroideos para descartar la naturaleza autoinmune; f) yoduria, y g) radiografía de rodillas y cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur (mm^2) como marcador de la antigüedad e intensidad prenatal del hipotiroidismo.

- **Reevaluación diagnóstica:** se realiza a los tres años de edad, en todos los casos excepto en las ectopias. Se suspende el tratamiento con LT4 durante cuatro semanas y se procede al mismo estudio que se realiza en la confirmación diagnóstica. Permite establecer el diagnóstico de hipotiroidismo permanente que precisará tratamiento de por vida y, dentro del mismo, el diagnóstico etiológico

de agenesia, ectopia, hipoplasia y dishormonogénesis, o de hipotiroidismo transitorio, en cuyo caso se suspende el tratamiento con LT4. Este puede ser el momento adecuado para realizar diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis.

Este método tiene el inconveniente de que pierde la detección de los casos con elevación tardía de la TSH, el hipotiroidismo central y la hipotiroxinemia, frecuentes sobre todo en los niños con bajo peso al nacimiento. Una dificultad añadida con este método se produce cuando las madres son dadas de alta en los centros maternos precozmente antes de las 48 horas.

Determinación primaria de T4 total

Se mide en primer lugar el nivel de T4 total en papel de filtro seguido de la determinación de TSH cuando la T4 está baja. Detecta hipotiroidismos primarios cuando la T4 es baja y la TSH elevada, deficiencia de TBG (1/5000-1/10 000 recién nacidos) e hipotiroidismo central. También permite identificar las hipertiroxinemias (1/20 000-1/40 000 recién nacidos). Pierde la detección de hipotiroidismos primarios con niveles normales de T4.

Determinación simultánea de TSH y T4

Es un método ideal, especialmente cuando sea posible medir el nivel de T4 libre en papel de filtro y sea beneficioso el cociente coste/efectividad. El descubrimiento de cuadros de déficit combinado de hormonas adenohipofisarias causantes de retraso mental aconseja utilizar este procedimiento.

Tratamiento

El hipotiroidismo se trata con levotiroxina sódica sintética (LT4) por vía oral, en dosis única diaria, en ayunas, unos 30 minutos antes de la toma de alimento para no interferir en su absorción. Las formas de presentación por vía oral son dos: comprimidos (25, 50, 75, 100 y 150 µg) y, para uso hospitalario, gotas (1 gota = 5 µg), de más fácil administración en recién nacidos y lactantes. La absorción puede reducirse en diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contienen soja o semilla de algodón, nueces), procesos digestivos en los cuales se reduce la superficie de absorción (intestino corto, cirrosis hepática), fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colestestiramina, sulfato y gluconato ferroso, propranolol). Otros fármacos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina. Los tres elementos fundamentales en el tratamiento del hipotiroidismo congénito son: iniciar el tratamiento precozmente, administrar una dosis inicial adecuada en el recién nacido y conseguir un correcto equilibrio terapéutico mediante un riguroso control evolutivo.

La dosis inicial adecuada en el recién nacido es aquella que permite normalizar y elevar el nivel de T4 (T4 total > 10 µg/dl; T4 libre > 1,5 ng/dl) lo más rápidamente posible (1-2 semanas) y disminuir y normalizar el nivel de TSH a 10 µU/ml en el primer mes. Esta dosis es la de 10-15 µg/kg/día. Dosis menores no consiguen estos objetivos.

Las dosis de mantenimiento de LT4 varían en función de la edad y la gravedad del hipoti-

roidismo. La cantidad de LT4 necesaria en relación al peso decrece con la edad y ha de ser individualizada en cada paciente. Dosis orientativas ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) son las siguientes: 0-1 mes: 10-15; 1-2 meses: 7-10; 3-5 meses: 4-7; 6-12 meses: 4-6; 1-2 años: 4-6; 3-7 años: 3-4; 7-10 años: 3-4; 10-12 años: 2-3; > 12 años: 2. La individualización de la dosis se realiza mediante un exigente control evolutivo.

El control evolutivo tiene por objeto conseguir un exquisito equilibrio terapéutico. Se basa en el control clínico y en la monitorización analítica o control bioquímico. En el control clínico en cada visita se buscan signos y síntomas sutiles sugerentes de infra-dosificación o supradosificación e incluye la somatometría en cada visita y la evaluación de la edad ósea anualmente, ya que la velocidad de crecimiento ha de ser normal y las dosis administradas de L-tiroxina han de proporcionar una progresión adecuada de la edad ósea evitando retrasos y aceleraciones inadecuadas que puedan repercutir negativamente en la talla final. El control bioquímico consiste en la monitorización de los niveles de T4 libre y TSH séricos. El primer control se recomienda realizarlo a las dos semanas de iniciado el tratamiento, el segundo control a las cuatro semanas, cada 1-2 meses durante el primer semestre de vida, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada tres meses hasta los tres años de edad, y cada cuatro meses con posterioridad. Cuando se modifica la dosis en un control es conveniente realizar una nueva determinación analítica cuatro semanas tras el cambio. Los cambios suelen hacerse aumentando o disminuyendo $12,5 \mu\text{g}$ de LT4/día. Durante las cuatro primeras semanas el parámetro

bioquímico a considerar es el nivel de T4 libre, dado que durante este tiempo la TSH puede permanecer todavía con niveles superiores al rango normal a pesar de administrarse dosis correctas de LT4. A partir de las cuatro semanas de edad deben tenerse en cuenta tanto los niveles de T4 libre como los de TSH, aunque este último es más importante y sensible.

Objetivos bioquímicos

Durante la lactancia y la infancia, es decir, cuando más intenso es el desarrollo cerebral, se recomienda administrar dosis altas de LT4. Durante las cuatro primeras semanas, las dosis de LT4 deben ser incluso más terapéuticas que sustitutivas.

Hipotiroidismo adquirido

Aunque la sintomatología clínica puede ser similar a la del hipotiroidismo congénito, pero de comienzo más tardío, habitualmente es menos intensa.

Etiopatogenia

Déficit de yodo

El yodo es un elemento traza indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas. La mayor parte procede de la alimentación. En el feto, las consecuencias del déficit intenso producen deficiencias neurológicas iniciándose en el primer trimestre de la gestación. Durante el embarazo, la carencia de yodo deprime la función tiroidea materna y fetal; cuando el tiroides fetal debería empezar a sintetizar hormonas tiroideas no puede compensar la falta de T4 y T3, al no disponer

de yodo, y su cerebro y otros tejidos están deficitarios de hormonas tiroideas durante etapas muy importantes de la neurogénesis y se producen graves lesiones irreversibles, aunque sean tratadas de inmediato tras el nacimiento; para evitarlo, la profilaxis yodada debería empezarse a administrar antes del comienzo de la gestación. En las zonas de bocio endémico la carencia de yodo más severa da lugar al cretinismo endémico, nombre que se aplica a sujetos nacidos y habitantes en zonas de bocio endémico afectados de retraso mental irreversible.

Tiroiditis

Incluye un grupo heterogéneo de procesos de distintas etiologías y características clínicas que tienen en común la destrucción de la estructura normal del folículo tiroideo, pero en cada proceso con unas características determinadas y diferenciadas.

- **Tiroiditis aguda:** llamada también supurada o piógena, es una forma poco frecuente de tiroiditis. Producida por diversos microorganismos, especialmente de tipo bacteriano, como *S. aureus*, *S. hemolyticus* y *S. pneumoniae*. Presentan dolor unilateral en la parte anterior del cuello irradiado a la mandíbula junto con fiebre, escalofríos y otros síntomas generales de infección bacteriana. La PAAF establece el diagnóstico. El estudio de función tiroidea suele ser normal. El tratamiento se basa en la administración de antibióticos, según antibiograma, por vía parenteral y lo más precoz posible. Habitualmente no origina secuelas pero en algún caso severo puede producir hipotiroidismo permanente.

- **Tiroiditis subaguda o de De Quervain:** consiste en un proceso inflamatorio de la glándula tiroidea con remisión espontánea y cuya duración puede ser desde 1-2 semanas hasta varios meses. La causa raramente puede estar establecida, sugiriéndose una etiología vírica. Suele existir un periodo prodrómico, con febrícula, astenia, artromialgias, odinofagia y disfagia. A continuación, dolor intenso en la región tiroidea que puede irradiarse a la zona mandibular o a los oídos. Se acompaña de fiebre elevada e importante afectación del estado general. Suele llegarse al acmé en 3-4 días y suelen desaparecer en una o dos semanas, aunque en algunos casos el curso es fluctuante y puede durar más de un mes. En más de la mitad de los casos se produce una tirotoxicosis en las primeras semanas, a continuación se restaura la situación de eutiroidismo y en algunos casos se produce hipotiroidismo como consecuencia de la depleción tiroidea de la fase aguda, que no suele durar más de dos o tres meses, recuperándose posteriormente. El tratamiento dependerá de la fase en que se encuentre, en la fase inicial es sintomático con ácido acetilsalicílico; en caso de hipertiroidismo se añadirán betabloqueantes y evitar el uso de antitiroideos; si se produce hipotiroidismo levotiroxina sódica.
- **Tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis linfocitaria crónica:** es una inflamación crónica del tiroides de mecanismo autoinmune, cursa con bocio y puede desarrollar hipotiroidismo permanente. Es la causa más frecuente de trastorno tiroideo en la edad pediátrica, más frecuente en niñas. La sintomatología

es muy variable y muchos casos cursan de forma asintomática. Los motivos de consulta más frecuentes son bocio, hipocrecimiento y obesidad, expresión del desarrollo de hipotiroidismo. Inicialmente, puede existir una secreción aumentada de hormonas tiroideas. Las pruebas de función tiroidea informarán del estado de la glándula tiroidea en el momento del diagnóstico; suele originar un hipotiroidismo que se manifestará como una deficiencia de T4 total y libre junto con una TSH elevada. La presencia de anticuerpos es clave para el diagnóstico de la enfermedad; los anticuerpos que se detectan son fundamentalmente dos, los antitiroglobulina y los antiperoxidasa; en algunos pacientes aparecen los TBII (anticuerpos que se unen al receptor de TSH inhibiendo su acción). No tiene tratamiento etiológico; si se instaura un hipotiroidismo debe instaurarse tratamiento con L-tiroxina en dosis variables según la edad y la intensidad del déficit. Dado que el hipotiroidismo puede ser transitorio debe hacerse una retirada de tratamiento y debe reevaluarse la función tiroidea después de 6-12 meses de evolución. La situación de hipertiroidismo puede requerir tratamiento con propranolol. En caso de eutiroidismo y anticuerpos positivos, la administración de tiroxina no es necesaria, debe monitorizarse la función tiroidea cada 4-6 meses.

BOCIO

Concepto

El bocio es un aumento de tamaño de la glándula tiroidea que da lugar a un abultamiento en la región anterior del cuello. La clasificación

se expone en la **tabla 2**. La incidencia de alrededor de un 6%, con un predominio en el sexo femenino.

Etiología

- **Bocio endémico:** cuando el bocio afecta a más del 10% de la población general o a más del 20% de los niños y adolescentes de una zona geográfica. Debido a déficit de yodo, sigue siendo la causa más frecuente de bocio a escala mundial, aunque ha disminuido tras la introducción de sal yodada. La mayor captación de yodo por la glándula se consigue con el aumento de secreción de TSH que, al mantenerse en el tiempo, provoca hiperplasia e hipertrofia del epitelio folicular y da lugar a la aparición de bocio. Presentan niveles normales de T4, elevados de TSH y normales o elevados de T3; algunos pacientes pueden evolucionar hacia un hipotiroidismo que hace necesario el tratamiento con levotiroxina.
- **Dishormonogénesis tiroidea.**
- **Resistencia a las hormonas tiroideas:** alteración genética provocada por mutaciones en el gen (TRβ)¹⁴.
- **Bocio simple o bocio coloide:** aumento benigno y difuso del tiroides de etiología desconocida, esporádico en una población y no relacionado con el déficit de yodo. Puede estar provocado por una hiperestimulación mantenida de TSH en un momento con capacidad de producción de hormonas tiroideas insuficiente, normalizando la función a expensas de hiperplasia e hipertrofia tiroidea. Fundamentalmente en la

Tabla 2. Clasificación del bocio según la OMS.

| | |
|-----------------|---|
| Grado 0. | Ausencia de bocio |
| Grado 1. | Tiroides palpable |
| 1a. | Bocio palpable pero no visible con el cuello en extensión |
| 1b. | Bocio palpable y visible con el cuello en extensión. Se incluyen los nódulos, aunque el resto del tiroides sea normal |
| Grado 2. | Bocio visible con el cuello en posición normal |
| Grado 3. | Bocio voluminoso, que se puede reconocer a distancia |

pubertad. Se recomienda vigilancia periódica, sin existir un tratamiento establecido.

- **Bocio por sustancias bociógenas:** por exceso de yodo, sobredosificación de antitiroideos u otras sustancias bociógenas.
- **Enfermedad tiroidea autoinmunitaria:**
 - Tiroiditis linfocitaria crónica o de Hashimoto: puede provocar hipotiroidismo permanente y cursa con bocio. En el 90% de los casos aparecen anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina. El bocio es de crecimiento muy lento, simétrico, no doloroso, difuso, y adquiere un carácter nodular. En pacientes eutiroides no se recomienda tratamiento, sí en los hipotiroides.
 - Tirotoxicosis o enfermedad de Graves-Basedow: causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia; de predominio femenino. Presenta anticuerpos contra el receptor de TSH de carácter estimulador (TSI o TSAb) así como bloqueante (TBII o TBAb) en el 95% de los casos. Se caracteriza por hipertiroidismo y bocio, presente en más del 90%, de superficie lisa y consistencia blan-

da. La oftalmopatía por infiltración y el mixedema pretibial son infrecuentes en la infancia¹⁵.

- Tiroiditis tóxica o hashitoxicosis: pacientes con datos de Hashimoto con cuadro de hipertiroidismo por producción elevada de TSI. Evolución hacia la mejoría el tratamiento consiste en administrar propranolol mientras dure la clínica.
- **Bocio inflamatorio:**
 - Tiroiditis aguda: infección bacteriana del tiroides que cursa con fiebre, bocio difuso, dolor local, enrojecimiento, disfagia y linfadenopatías regionales y función tiroidea variable. Tratamiento: antibioterapia selectiva y drenaje del absceso si lo precisa.
 - Tiroiditis subaguda de De Quervain: se sospecha etiología vírica. Cursa con bocio discreto, doloroso a la palpación, febrícula, astenia y dolor local. Tirotoxicosis al principio del cuadro que evoluciona a eutiroidismo o hipotiroidismo transitorio. Cura sin secuelas en semanas o meses. Tratamiento: ácido acetilsalicílico.

- Adenoma hipofisario productor de TSH: cursa con hipertiroidismo con TSH normal o alta y exceso de subunidad alfa de TSH. Es frecuente la producción

de otras hormonas como GH, prolactina y gonadotropinas. Tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayayo E, Rodríguez Arnao D, del Valle J. Encuesta 1996 del Real Patronato de prevención y atención a personas con minusvalía sobre hipotiroidismo congénito: Datos de 567 pacientes detectados por screening neonatal. XX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Barcelona, 30 de abril-1 y 2 de mayo de 1998.
2. Cuesta I, Zarte K, Santisteban P. The Forkhead Factor FoxE1 binds to the Thyroperoxidase Promoter during Thyroid Cell Differentiation and Modifies Compacted Chromatin Structure. *Mol Cell Biol.* 2007;27:7302-14.
3. Moya CM, Pérez de Nanclares G, Castaño L, Potau N, Bilbao JR, Carrascosa A *et al.* Functional study of a novel single deletion in the TITF1/NKX2.1 homeobox gene that produces congenital hypothyroidism and benign chorea but not pulmonary distress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1832-41.
4. Mantovani G, Bondioni S, Lingart A, Maghnie M, Cisternino M, Corbetta S *et al.* Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3738-42.
5. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, Lucidarme N, David V, Czernichow P *et al.* Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): A novel mutation R124H of the Sodium/Iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1199-204.
6. Palos F, García-Rendueles MER, Araujo-Vilar D, Obregon MJ, Calvo RM, Cameselle-Teijeiro J *et al.* Pendred syndrome in two Galician families: insights into clinical phenotypes through cellular genetic and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):267-77. Epub 2007 Oct 16.
7. Moreno JC. Dishormonogenesis tiroidea. En: Diéguez C, Yturriaga R (eds.). *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 189-204.
8. Moreno JC, Van der Hout C, Kloolwsk W. Functional analysis of DEHAL 1 gene mutations in the patients with infantile hypothyroidism. 45th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Rotterdam. The Netherlands. June, 30-July 2006. Abstract CF2-104. *Horm Res* 2006; 65 (suppl 4): 31.
9. Moreno JC, Visser TS. New phenotypes in thyroid dishormogenesis: Hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev.* 2007;10: 109-17.
10. Mayayo E, Puga B, Valle A. Desarrollo psicomotor en el Hipotiroidismo Congénito. En: Diéguez C, Yturriaga R (eds.). *Actualización en Endocrinología: Tiroides.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 151-72.

11. Mayayo E, Ferrández-Longás A, Labarta JI. Hipotiroidismo congénito. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias*, 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 907-23.
12. Phillips III JA. Genetics of Growth Retardation. *JPEN*. 2004;17(Suppl 3):385-99.
13. Letarte J, Garragorri JM. Congenital hypothyroidism: Laboratory and clinical investigation of early detected infants. In: Collu, Ducherme Jr, Guyda HS (eds.). *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. Raven Press; 1989. p. 449-71.
14. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndrome of reduced sensibility to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, Cell transporters and deiodination. *Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;21(2): 277-305.
15. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Van Rijn RR, Smets AM, Smit BJ, de Vijlder JJ *et al*. Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2984-91.